

# CONSTIPACIÓN CRÓNICA Y DESÓRDENES DE LOS PLEXOS ENTÉRICOS

## CHRONIC CONSTIPATION AND ENTERIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS

DRA. SANDRA MONTEDÓNICO R. PhD (1)

1. SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA, HOSPITAL CARLOS VAN BUREN, VALPARAÍSO.  
sandramontedonico@hotmail.com

### RESUMEN

La constipación crónica es una manifestación clínica inespecífica de una serie de patologías. Llamamos disganglioneosis intestinales a las enfermedades que se generan en alteraciones de los plexos intramurales del intestino y que se manifiestan como constipación crónica, entre las cuales destaca la enfermedad de Hirschsprung. La expulsión tardía de meconio, la presencia de constipación severa y episodios de distensión abdominal desde el período neonatal y la expulsión explosiva de deposiciones y gas al tacto rectal hacen sospechar la presencia de una disganglioneosis intestinal en el recién nacido. En el niño mayor, una historia de constipación de inicio precoz, sin ensuciamiento, asociado a distensión abdominal y ampolla rectal vacía al tacto son signos de alarma. En este artículo hacemos una revisión de nuestra experiencia de más de 30 años en el estudio de las disganglioneosis intestinales.

*Palabras clave:* Constipación crónica, disganglioneosis intestinales, enfermedad de Hirschsprung, displasia neuronal intestinal, hipoganglioneosis, histoquímica.

### SUMMARY

Chronic constipation is an unspecific clinical condition with many possible causes. Intestinal dysganglioneosis are

a number of diseases that originate in alterations of the enteric nervous system and present as chronic constipation, being Hirschsprung's disease the best known. An intestinal dysganglioneosis can be suspected in the newborn by a delayed passage of meconium, a severe chronic constipation and the explosive evacuation of meconium and gas from the rectum when examining per anus. In older children, some alarming features are: a story of chronic constipation starting during infancy, the presence of abdominal distension and the absence of faecaloma and soiling. In this article we review our experience of more than 30 years in the diagnosis of intestinal dysganglioneosis.

*Key words:* Chronic constipation, intestinal dysganglioneosis, Hirschsprung disease, intestinal neuronal dysplasia histochemical studies.

### INTRODUCCIÓN

La constipación crónica es un problema de alta prevalencia mundial. Afecta aproximadamente al 8% de los niños y es la causa de consulta del 3 al 5% de los niños al pediatra general y del 10 al 25% de los niños al gastroenterólogo pediatra (1). Los criterios actuales de diagnóstico de la constipación crónica son los de Roma III y se dividen en criterios para niños menores de 4 años y mayores de 4 años (Tabla 1) (2).

**TABLA 1. CONSTIPACIÓN CRÓNICA. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA III**

<b>&lt; 4 años: 2 o más criterios por 1 mes</b>	<b>4 -18 años: 2 o más criterios por 8 semanas</b>
1. Dos episodios de defecación a la semana o menos	1. Dos episodios de defecación a la semana o menos
2. Uno o más episodios de incontinencia a la semana	2. Uno o más episodios de incontinencia fecal a la semana
3. Historia de retención de deposiciones	3. Posturas y comportamientos retentivos
4. Defecación dolorosa	4. Defecación dolorosa
5. Fecaloma	5. Fecaloma
6. Deposiciones grandes	6. Deposiciones grandes que tapan el baño

La constipación ha sido en general un problema poco estudiado y su tratamiento se ha basado más bien en la experiencia clínica que en evidencias de controles clínicos. Tradicionalmente se ha dividido la constipación crónica en aquella de origen orgánico y aquella de origen funcional, abarcando esta última a todos los casos en que no se logra conocer el origen de la misma y que constituye más del 90% de los casos. Hutson y cols. (3) han realizado estudios de tránsito colónico en estos pacientes y han podido distinguir un grupo particular de pacientes, la constipación de tránsito lento, que correspondería aproximadamente al 20% de los pacientes y que se beneficiaría de algunos procedimientos como la estimulación eléctrica transabdominal.

De todo el universo de pacientes portadores de constipación crónica, menos de un 10% de ellos se deben a causas identificables (Tabla 2). Las disganglionesis intestinales son un conjunto de patologías caracterizadas por la presencia de constipación crónica que se deben a alteraciones de los plexos nerviosos enterales y que constituyen un pequeño porcentaje dentro del universo de la constipación crónica.

Es importante para el pediatra general conocer cuáles son los síntomas y signos que nos pueden hacer sospechar la presencia de un caso de disganglionesis intestinal. El retraso en el paso del primer meconio es el primer signo de sospecha de una patología orgánica; sin embargo, como veremos más adelante, su ausencia no la descarta. El inicio de los síntomas en el lactante menor, especialmente si está siendo alimentado a pecho es probablemente el signo cardinal que nos hace sospechar la presencia de una patología orgánica de base. Es muy raro encontrar un paciente con una disganglionesis intestinal cuya sintomatología haya comenzado en edad preescolar. La presencia de episodios de distensión abdominal asociados a una radiografía simple de abdomen que muestre un colon izquierdo distendido con aire y ausencia de aire en el recto también nos hace sospechar una patología orgánica. En general, los pacientes portadores de disganglionesis intestinales no hacen fecalomas y no presentan ensuciamiento. Estos son más propios de la

constipación funcional. En el recién nacido y lactante pequeño, el tacto rectal nos puede dar salida en forma explosiva a deposiciones y gas. En el niño mayor, la desnutrición, sumado a la distensión abdominal y un tacto rectal en que encontramos una ampolla rectal estrecha y vacía hacen sospechar una disganglionesis intestinal. Por último, la falta de respuesta al tratamiento médico también nos debiera hacer sospechar que estamos frente a un caso de constipación de origen orgánico.

Para comprender las disganglionesis intestinales, se hace necesario repasar brevemente el sistema nervioso entérico.

#### **SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO**

El sistema nervioso entérico es una red de neuronas y glías en la pared del tubo digestivo. Contiene más de 100 millones de neuronas y tiene la capacidad única de funcionar en forma independiente del sistema nervioso central. El sistema nervioso entérico se organiza en dos plexos ganglionares interconectados, el plexo submucoso y el plexo mientérico. Los plexos están formados por grupos de células ganglionares llamados ganglios, interconectados por los axones neuronales llamados fibras nerviosas (Figura 1). El sistema nervioso entérico recoge la información del estado del lumen y la pared intestinal y regula la secreción intestinal, el flujo sanguíneo, la respuesta inflamatoria y la motilidad intestinal (4).

El sistema nervioso entérico es de origen ectodérmico y se origina a partir de la migración de células de la cresta neural. Durante la cuarta semana de gestación, las células indiferenciadas de la cresta neural vaginal comienzan a migrar a distintas partes del organismo. En el intestino los neuroblastos migran en sentido craneocaudal, colonizan primero el esófago a la 5ª semana de gestación y luego avanzan hacia distal. Una vez que se ha colonizado la totalidad del intestino hacia la 14ª semana de gestación se forma el plexo submucoso cuando los neuroblastos migran hacia el lumen. En la pared del tubo digestivo los neuroblastos proliferan y de 1000 neuroblastos iniciales van a dar lugar a más de

**TABLA 2. CONSTIPACIÓN CRÓNICA DE ORIGEN ORGÁNICO.**

Intestinal	Extraintestinal
<b>Anatómico</b>	<b>Neurológico</b>
Estenosis anal	Parálisis cerebral
Ano anterior	Mielomeningocele
Fisura o absceso anal	Disrafia espinal oculta
Estenosis colon secundaria	<b>Endocrino</b>
<b>Disgangliones Intestinales</b>	Diabetes
Enfermedad de Hirschsprung	Hipotiroidismo
Displasia Neuronal Intestinal	Hiperparatiroidismo
Hipogangliones	<b>Metabólico</b>
Ganglioneuromatosis Intestinal	Hipokalemia
	Hipercalcemia
	<b>Drogas</b>
	Anticolinérgicos
	Antidepresivos
	Fierro

100 millones de células ganglionares. Además de proliferar, estas células maduran, se agrupan en ganglios y se diferencian produciendo cada una un tipo específico de neurotransmisor (5). En un estudio realizado en intestinos de cerdos de distintas edades, desde el período intrauterino hasta la edad adulta, encontramos (6) que la densidad de los ganglios de los plexos intramurales del intestino disminuye en forma exponencial con la edad. Al mismo tiempo el tamaño de cada una de las células ganglionares aumenta con la edad a expensas del citoplasma

celular. Un hallazgo interesante fue comprobar que el número de células ganglionares por ganglio aumentaba en el período gestacional hasta alcanzar su peak durante el período perinatal, para luego disminuir en forma progresiva hasta estabilizarse en el cerdito de 12 semanas de vida que equivale en el humano a un niño de dos años aproximadamente. Este trabajo nos demuestra lo que se sospechaba: que el sistema nervioso entérico es plástico, que ocurren cambios en él después del nacimiento. Estos hallazgos son importantes desde el punto de vista clínico

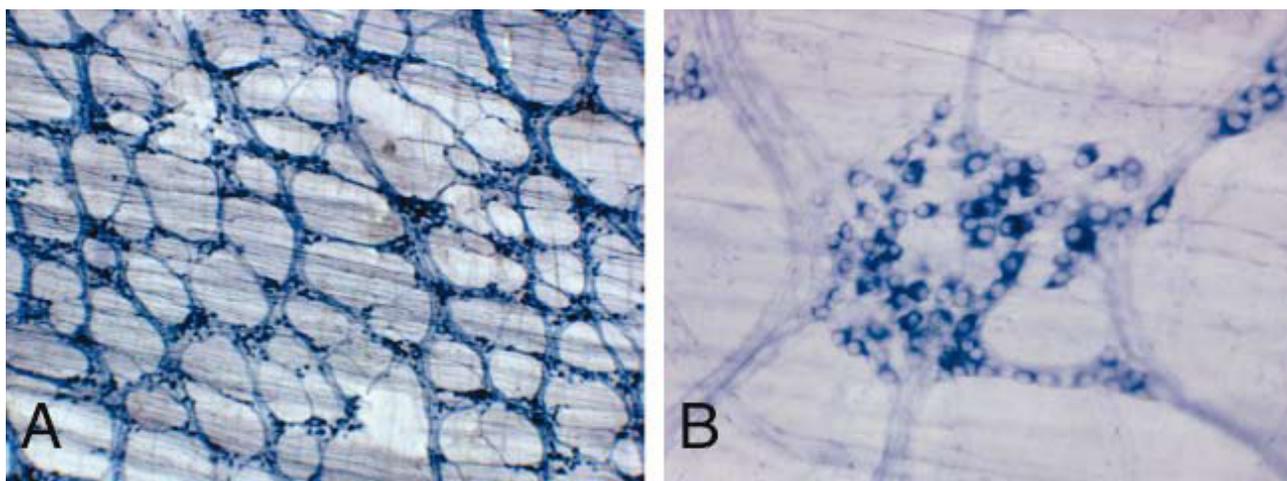


Figura 1. Organización del Sistema Nervioso Entérico. A: Plexo mientérico, técnica de whole mount (NADPH-d, 40x). B: Ganglio mientérico, técnica de whole mount (NADPH-d, 200x).

por dos razones: en primer lugar, el análisis de una biopsia intestinal en un recién nacido y particularmente en un recién nacido pretérmino es difícil si no se cuenta con las tinciones adecuadas porque las células ganglionares a esa edad son pequeñas y fácilmente se pueden pasar por alto arriesgando un falso diagnóstico de aganglioneosis. Por otro lado, los cambios que ocurren normalmente con la edad de alguna manera se superponen con los criterios diagnósticos clásicos de displasia neuronal intestinal como veremos más adelante.

### TINCIONES HISTOQUÍMICAS Y SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Para hacer un adecuado diagnóstico de las alteraciones de los plexos nerviosos del intestino es fundamental contar con tinciones que tiñan específicamente los elementos neurales. La tinción clásica de hematoxilina y eosina tiñe todas las células de un determinado tejido y su sensibilidad en el diagnóstico de aganglioneosis es de un 80% (7).

La tinciones histoquímicas enzimáticas identifican la presencia de enzimas en los tejidos biológicos. Existen varias tinciones histoquímicas enzimáticas útiles para el diagnóstico de disganglioneosis intestinales y todas ellas tienen la ventaja de teñir en forma específica los elementos neurales. Meier-Ruge et al describió en el año 1971 la técnica histoquímica de Karnovsky y Roots para la detección de acetilcolinesterasa (Ace) en biopsias rectales (8). La utilización de esta técnica hizo que aumentara la sensibilidad diagnóstica de enfermedad de Hirschsprung a un

95% (7) (Figura 2). Recientemente se ha demostrado que la sensibilidad diagnóstica puede aumentar hasta un 100% si se agrega una segunda tinción histoquímica al estudio de biopsias de posibles disganglioneosis intestinales (9).

En el año 1977 el Dr. Bruno Fadda incorporó por primera vez en Chile las técnicas de estudio histoquímico de las disganglioneosis intestinales en la Escuela de Medicina de la Universidad de Valparaíso. Desde esa fecha hasta la actualidad se realizan biopsias intestinales que se tiñen con dos técnicas: Acetilcolinesterasa (Ace) y Dehidrogenasa Succínica (SDH). Hasta Junio del 2009 se han procesado 1.137 muestras de pacientes con sospecha de disganglioneosis intestinal. Estas muestras incluyen biopsias rectales, mapeos intestinales, estudios de esfínter interno, biopsias de colostomía y estudios de piezas operatorias. La Tabla 3 muestra la distribución porcentual de cada una de las alteraciones de los plexos nerviosos encontradas en las biopsias rectales.

### ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

La enfermedad de Hirschsprung se caracteriza por la ausencia de células ganglionares en el segmento más distal del intestino y se produce por una detención de la migración de las células de la cresta neural durante el período embrionario. Mientras más precoz sea esta detención, mayor será la longitud del segmento afectado. La línea pectínea es siempre el límite inferior de la enfermedad. En un 80% de los casos, el segmento afectado se limita al rectosigmoides; se habla de enfermedad de Hirschsprung de

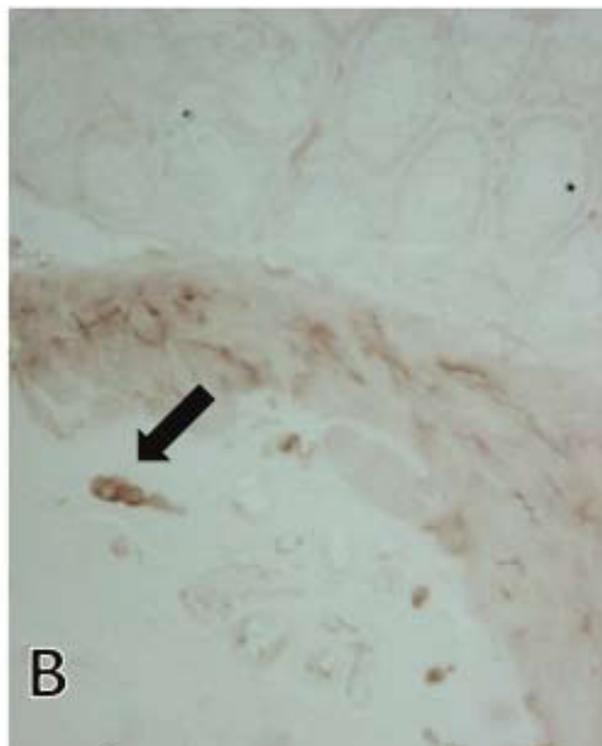
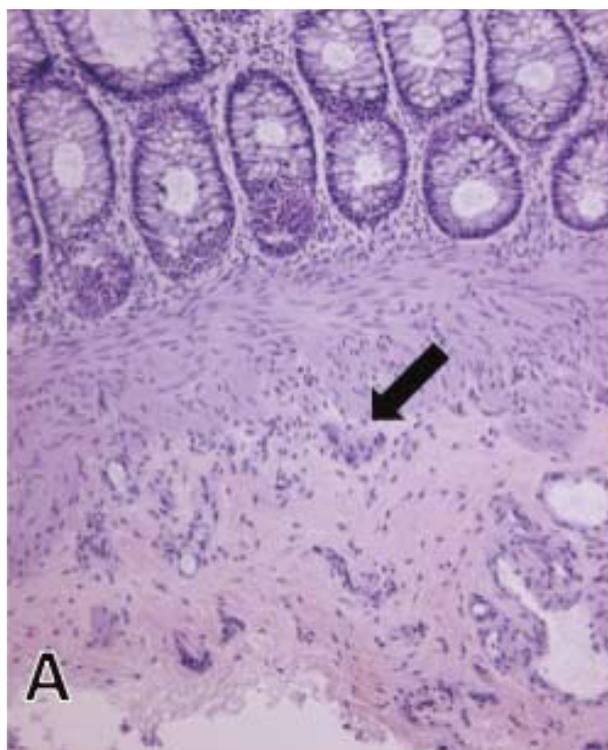


Figura 2. Biopsia rectal normal teñida con A: hematoxilina-eosina (100x) y B: acetilcolinesterasa (100x). Obsérvese un grupo de células ganglionares marcadas con la flecha en ambas muestras. La tinción de acetilcolinesterasa resalta la presencia de elementos neurales.

**TABLA 3. DISGANGLIONOSIS INTESTINALES EN BIOPSIAS RECTALES, ESCUELA DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO**

Diagnóstico Histológico	Porcentaje
Normal	54%
Enfermedad de Hirschsprung	18%
Displasia Neuronal Intestinal	18%
Hipoganglioneosis	1%
Ganglioneuromatosis Intestinal	<1%
No concluyente	8%

segmento largo cuando la zona aganglionar se extiende hasta el ángulo esplénico o el colon transversal, hecho que ocurre en aproximadamente el 15% de los casos. La aganglioneosis colónica total se encuentra en aproximadamente el 5% de los casos y no solamente afecta a la totalidad del colon sino también a la última porción del ileon (10).

La incidencia de enfermedad de Hirschsprung se ha estimado en 1 en 5.000 recién nacidos vivos (11). En términos generales, los hombres se ven habitualmente más afectados que las mujeres con una proporción de 4:1. Esta preponderancia masculina es menos evidente en los segmentos largos, donde la proporción es 2:1 o 1:1 e incluso se revierte en aganglioneosis colónica total donde la proporción hombre: mujer es 0.8:1 (10). Badner y cols en un estudio genético clásico demostraron que el riesgo de recurrencia en los hermanos depende del sexo del paciente índice y de la longitud del segmento aganglionar. Si el paciente índice es mujer y/o la aganglioneosis es larga, el riesgo de tener un hermano afectado puede aumentar hasta un 33% si se suman ambos factores de riesgo (12).

La enfermedad de Hirschsprung ocurre como un fenómeno aislado en el 70% de los casos. El resto de los casos se asocia a malformaciones congénitas, cromosopatías y diversos síndromes. El síndrome de Down es un ejemplo de ello, siendo diez veces más frecuente en ellos la asociación con aganglioneosis. Existen otros síndromes llamados neurocristopatías, pues tal como la aganglioneosis intestinal, se originan en alteraciones de la migración de las células de la cresta neural. Estos son: síndrome de Shah-Waardenburg, síndrome de hipoventilación congénita central y las neoplasias endocrinas múltiples tipo 2A. Otros síndromes asociados a aganglioneosis son: Goldberg-Shprintzen, Bresek, Bardet-Biedl y Kaufman-McKusick (10).

En la enfermedad de Hirschsprung el segmento aganglionar permanece constantemente contracturado muy probablemente a causa de la deneración misma, lo que previene la propagación de las ondas peristálticas. Esto hace que se produzca una obstrucción intestinal. La enfermedad de Hirschsprung se debe sospechar en cualquier niño con historia de constipación de comienzo en el período neonatal. La edad a la cual se hace el diagnóstico ha disminuido en forma progresiva en los últimos años debido a una mayor índice de sospecha. Actualmente el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung se realiza en el 90.5% de los casos en el período neonatal (13). El neonato portador de una enfermedad de Hirschsprung es habitualmente un recién nacido de término que se presenta con distensión abdominal, falta de expulsión de meconio y aspirado bilioso por la sonda nasogástrica. La radiografía de abdomen simple muestra habitualmente asas de colon distendidas con aire y falta de aire en la excavación pelviana. El paso de una sonda rectal con su extremo distal bajo agua permite evidenciar la salida de aire y deposiciones líquidas en forma explosiva, lo cual es altamente sospechoso de enfermedad de Hirschsprung.

El 98% de los recién nacidos de término normales pasan meconio durante las primeras 24 horas de vida y el resto lo hará las primeras 48 horas (14). Siempre se ha dicho que uno de los síntomas cardinales de la enfermedad de Hirschsprung es el retraso en el paso de meconio. Sin embargo, numerosos autores han encontrado que más del 40% de los niños con enfermedad de Hirschsprung expulsan meconio durante las primeras 24 horas de vida (13). Por lo tanto, la ausencia de este signo no descarta la presencia de una aganglioneosis.

La presencia de distensión abdominal, diarrea y fiebre son siempre síntomas de enterocolitis, que es la complicación más severa de la enfermedad de Hirschsprung. La incidencia de enterocolitis varía según las distintas series entre un 12 y un 58% y se puede ver antes o después de un descenso de colon (10). Un estudio reciente ha encontrado que la incidencia de enterocolitis es mucho mayor en pacientes diagnosticados en forma tardía, destacando la importancia de un diagnóstico oportuno (13).

Algunos niños no se obstruyen durante el período neonatal y se presentan en forma tardía con constipación severa, distensión abdominal y desnutrición crónicas. Esto se ve más frecuentemente en lactantes alimentados con pecho exclusivo quienes pueden volverse constipados en el período de destete (15).

El enema baritado se ha usado tradicionalmente en el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. La base de este examen radica en identificar el cambio de calibre entre ambos segmentos intestinales, que corresponde a la zona de transición histológica entre el segmento aganglionar distal y el segmento ganglionar proximal. La sensibilidad del enema baritado en demostrar la zona de transición en enfermedad de Hirschsprung varía de un 69 a un 83% (16, 17). Aún más, muchos autores han destacado la falta de correlación entre la zona de transición radiográfica y el nivel real de la aganglioneosis especialmente en enfermedad de Hirschsprung de segmento largo (18, 19). Recientemente

Menezes y cols demostraron una sensibilidad del enema baritado de un 0% en agangliones colónica total (20).

La manometría anorrectal evalúa la presencia del reflejo rectoanal inhibitorio, que está ausente en niños con agangliones. Varios autores han publicado que la manometría anorrectal tiene una mayor sensibilidad que el enema baritado en el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung, con sensibilidades que fluctúan entre 83 y 96% (9). Sin embargo, la literatura tiene datos contradictorios respecto a la sensibilidad de la manometría anorrectal realizada durante el período neonatal. Algunos autores han dicho que el reflejo rectoanal inhibitorio no se obtiene en neonatos sino hasta el día 12 después del nacimiento debido a una inmadurez fisiológica de la función anorrectal (9, 21). Meunier y cols encontraron que la manometría anorrectal tiene una falla diagnóstica de 26.4% en recién nacidos. Este porcentaje aumentaba a 71.4% entre niños pretérmino (22).

Es el correcto análisis del estado de los plexos nerviosos intramurales del recto lo que hace el diagnóstico definitivo de enfermedad de Hirschsprung. Para ello es necesario tomar una biopsia rectal que incluya suficiente cantidad de submucosa para poder evaluar el estado del plexo submucoso, que es normalmente menos denso que el plexo mientérico. A pesar de que todavía hay patólogos que utilizan la tinción de hematoxilina y eosina en forma exclusiva para el análisis de estas muestras, la sensibilidad de esta tinción está lejos de ser óptima, con porcentajes que fluctúan entre

80 y 88.3% (7, 23). Como comentábamos anteriormente, la sensibilidad diagnóstica en casos de agangliones aumenta a cifras de 91-96% al utilizar la tinción de acetilcolinesterasa (9). Con esta tinción, tanto las células ganglionares como las fibras nerviosas se tiñen de color marrón haciéndose fácilmente reconocibles (Figura 2). En la enfermedad de Hirschsprung se produce una hipertrofia de los nervios parasimpáticos extrínsecos de origen sacro y esto se evidencia en las biopsias rectales en que se observa un aumento intenso de la actividad enzimática de acetilcolinesterasa en la mucosa y la presencia de gruesos troncos nerviosos parasimpáticos en la submucosa (Figura 3). La adición de una segunda tinción histoquímica aumenta la sensibilidad diagnóstica hasta casi el 100% y es útil especialmente al evaluar biopsias rectales de recién nacidos (9). Durante el período neonatal, las células ganglionares son inmaduras, tienen citoplasma y núcleos más pequeños y por esta razón pueden ser malinterpretadas como troncos nerviosos, arriesgando un falso diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. Además, la actividad enzimática de acetilcolinesterasa en la mucosa aumenta desde el período neonatal en adelante en casos de agangliones. Por lo tanto, la ausencia de actividad enzimática de acetilcolinesterasa en una biopsia rectal tomada durante el período neonatal no excluye el diagnóstico de agangliones (9). En nuestra institución, la tinción de hematoxilina eosina nos sirve para evaluar en forma grosera la histología del intestino. Nosotros realizamos de rutina en todos los casos de sospecha de disgangliones intestinal las tinciones de acetilcolinesterasa y de dehidrogenasa succínica.

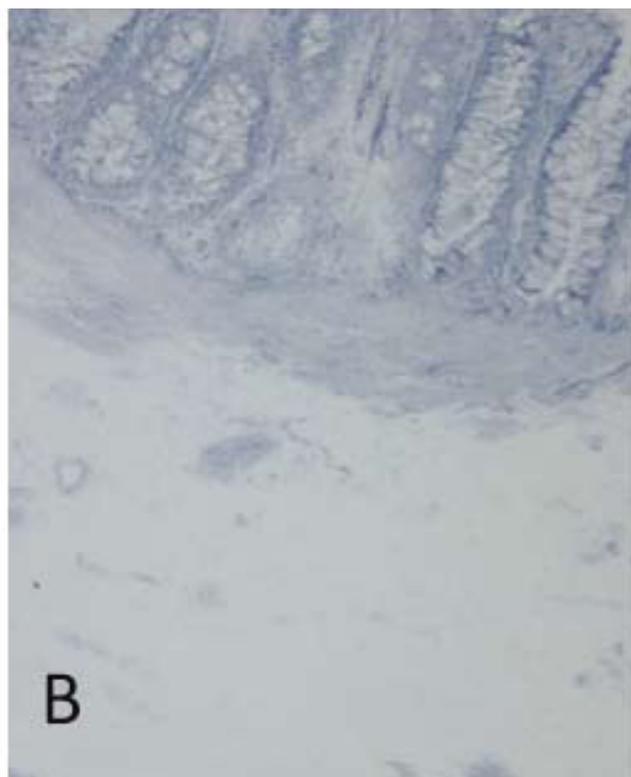
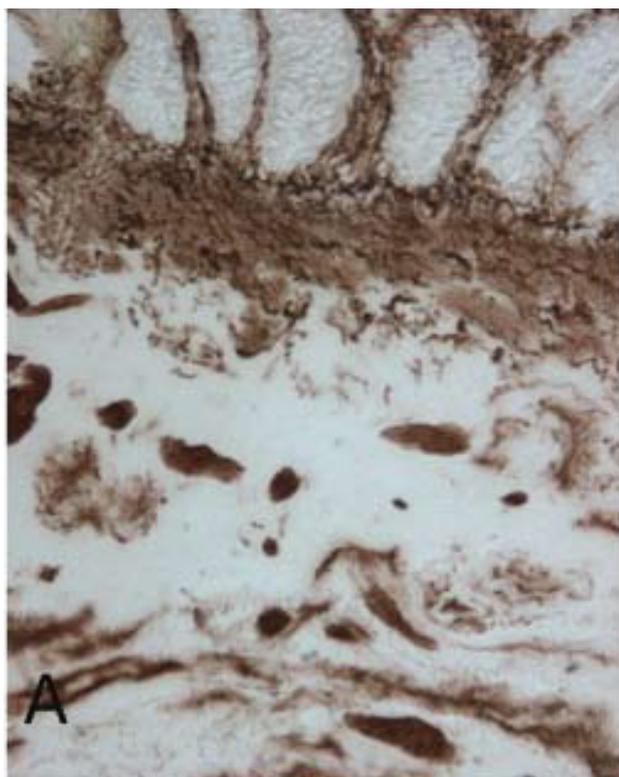


Figura 3. Biopsias rectales de enfermedad de Hirschsprung. A: tinción acetilcolinesterasa (100x). Obsérvese el intenso aumento de la actividad enzimática de acetilcolinesterasa en la mucosa y la presencia de gruesos troncos nerviosos parasimpáticos en la submucosa. B: tinción NADPH-d (100x). Una segunda tinción histoquímica nos ayuda a confirmar el diagnóstico.

La confirmación histológica de enfermedad de Hirschsprung sumado a un enema baritado categórico nos autoriza a planificar la cirugía de descenso de colon. Si el enema baritado es equívoco, es imperativo realizar un mapeo intestinal tomando muestras seromusculares de colon sigmoides, ángulo esplénico, ángulo hepático, ciego e íleon distal para evaluar el estado del plexo mientérico y definir con exactitud la altura del segmento aganglionar.

El principio quirúrgico que se debe respetar en casos de enfermedad de Hirschsprung es la resección completa del segmento aganglionar y el descenso de intestino normalmente inervado. La cirugía de descenso de colon a realizarse va a depender de la altura del segmento aganglionar, de la edad del niño, del grado de dilatación del intestino proximal a la zona aganglionar, de la presencia de colostomía y de la experiencia del cirujano con la técnica quirúrgica. En la última década, la aproximación quirúrgica en casos de enfermedad de Hirschsprung ha virado hacia técnicas mínimamente invasivas. Georgeson y cols. describieron por primera vez el descenso laparoscópico de colon con disección del recto por vía endorectal (24). Luego De la Torre y cols. describieron el descenso endorectal exclusivo, sin abordaje abdominal, para casos de aganglioneosis rectosigmoidea (25). Esta última técnica, dado su simpleza y la no necesidad de un equipamiento sofisticado, ha sido adoptada ampliamente por cirujanos de todo el mundo, especialmente de países en vías de desarrollo. Aún está por definirse los resultados funcionales a largo plazo con esta técnica, ya que hay algunas publicaciones que sugerirían un mayor porcentaje de incontinencia fecal. Actualmente, la cirugía abierta primaria con las técnicas clásicas está reservada para aganglioneosis largas o aganglioneosis colónica total.

En nuestro centro y desde hace más de treinta años que estudiamos histológicamente con técnicas histoquímicas la pieza operatoria completa de las aganglioneosis operadas. Hemos encontrado que aproximadamente la mitad de los casos tienen una displasia neuronal intestinal asociada hacia proximal de la zona de transición. Otros autores han publicado el mismo hallazgo, sugiriendo que ésta podría ser la causa de los síntomas obstructivos persistentes postoperatorios que tienen algunos pacientes (26, 27).

#### DISPLASIA NEURONAL INTESTINAL

La Displasia Neuronal Intestinal (DNI) es una disganglioneosis intestinal que se caracteriza por la presencia de una hiperplasia del plexo submucoso. Se puede asociar a aganglioneosis distal o bien se puede encontrar en forma aislada. La displasia neuronal intestinal en su forma aislada fue descrita por primera vez en el año 1971 por el patólogo Meier-Ruge al analizar biopsias rectales de pacientes portadores de constipación crónica (28). Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de ganglios gigantes en la submucosa, que contienen más de 8 células ganglionares cada uno. Además, en los casos de DNI se ve un aumento de la actividad enzimática de acetilcolinesterasa en la mucosa y alrededor de los vasos sanguíneos de la submucosa, fibras nerviosas hipertróficas en la submucosa y en algunos casos se pueden encontrar células ganglionares ectópicas en la mucosa (Figura 4).

Desde su primera descripción hasta la actualidad, la displasia neuronal intestinal ha sido muy controvertida a nivel mundial habiendo autores que creen en ella solamente como un hallazgo histológico y han puesto en duda su existencia como una entidad clínica real. Esta controversia ha



Figura 4. A: Biopsia rectal normal en que se ve mucosa y submucosa. B: Biopsia rectal de Displasia Neuronal Intestinal. Nótese la presencia de grupos ganglionares gigantes en la submucosa y de una mayor actividad enzimática en la mucosa. Ambas muestras están teñidas con acetilcolinesterasa (100x).

surgido por varias razones que se detallan a continuación. El diagnóstico de DNI se basa en la observación de biopsias teñidas con técnicas histoquímicas, y específicamente con acetilcolinesterasa. Si las biopsias rectales se tiñen con hematoxilina eosina u otras tinciones, no se logrará diagnosticar una DNI. Esto ha hecho que en muchos centros a nivel mundial, donde no se cuenta con estas técnicas, se desestimara su diagnóstico y ha implicado que la incidencia de la DNI sea extremadamente variable según distintas series, con porcentajes entre 0.3 y 40% (29).

Otra de las razones por las cuales la DNI ha sido controversial es porque su diagnóstico histológico se basó inicialmente en un análisis cualitativo de la muestra y por lo tanto su diagnóstico dependía de la experiencia del patólogo (30). En los últimos años, el mismo Meier-Ruge ha propuesto unos criterios morfométricos de diagnóstico, es decir, basados más bien en un análisis cuantitativo de las biopsias rectales más que cualitativos, unificando de esta manera los criterios diagnósticos (31).

El diagnóstico de DNI también ha sido controversial porque los hallazgos histológicos de alguna manera se superponen con cambios que normalmente ocurren con la edad. A mayor edad, mayor es el diámetro del intestino y al mantenerse constantes los plexos nerviosos intramurales del intestino, la densidad de los ganglios disminuye en forma considerable. Al mismo tiempo, y como comentábamos al inicio de esta revisión, en un estudio que realizamos en intestinos de cerdos a distintas edades demostramos que el número de células ganglionares por ganglio alcanza su peak durante el período perinatal, disminuyendo luego en forma progresiva para estabilizarse en el cerdito de 12 semanas de vida (6). Los mismos hallazgos encontrados en el modelo de cerdo fueron encontrados por Coerdts y cols. al analizar muestras de intestino humano a distintas edades (32). Estos hallazgos concuerdan con la creencia de que la DNI correspondería a una alteración de la maduración del sistema nervioso entérico.

Una pieza de evidencia irrefutable de que la DNI es una entidad real, proviene de los modelos animales. Se han generado dos modelos de ratones knockout para el gen *Hox11L1*. En ambos casos, los mutantes homocigotos eran viables, pero desarrollaban megacolon hacia la tercera semana de vida. Los estudios histológicos e inmunohistoquímicos mostraron una hiperplasia del plexo mientérico, un fenotipo similar a la DNI (33). Más recientemente, Von Boyen y cols describieron anomalías del sistema nervioso entérico en ratas heterocigotas para el receptor de endotelina, que correspondían a hiperganglionosis e hipertrofia de las fibras nerviosas (34). Es interesante destacar que las ratas homocigotas para esta mutación, tenían un colon aganglionar.

Desde el punto de vista clínico, la DNI se caracteriza por la presencia de constipación crónica y síntomas suboclusivos muchas veces indistinguibles de una enfermedad de Hirschsprung. En el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, realizamos un estudio comparativo de 50 pacientes portadores de DNI versus un grupo de pacientes con constipación funcional con biopsia normal (35). Con este estudio demostramos que

los pacientes portadores de una DNI severa iniciaban su sintomatología más precozmente, tenían más episodios suboclusivos y la manometría anorrectal estaba significativamente más alterada que en el grupo de constipación funcional. Al mismo tiempo, los pacientes portadores de DNI tenían menor incidencia de fecaloma, siendo éste más propio de pacientes con constipación funcional.

El tratamiento de la DNI es inicialmente conservador, con laxantes y enemas. En la mayoría de los pacientes la sintomatología se resuelve con tratamiento médico en un lapso variable de tiempo. Esto coincide con el hecho de que la DNI podría constituir un fenómeno madurativo, aunque esto aún no se ha demostrado desde el punto de vista histológico. Si la sintomatología persiste se debería considerar una esfinteromiectomía. La resección intestinal está rara vez indicada en casos de DNI (36).

### HIPOGANGLIONOSIS

La hipoganglionosis es una disganglionosis intestinal rara y constituye solamente el 1% de los diagnósticos de nuestra serie. Clínicamente puede ser muy similar a una enfermedad de Hirschsprung y ser la falta de expulsión de meconio la primera manifestación en el periodo neonatal. En los niños mayores se puede presentar con constipación crónica (29).

El diagnóstico de hipoganglionosis es difícil y solamente se puede sospechar en una biopsia rectal que incluya submucosa. En estos casos encontramos una actividad enzimática disminuida o ausente en la lámina propia de la mucosa y una ausencia o disminución de las células ganglionares del plexo submucoso. Es importante enfatizar que estos hallazgos solamente constituyen una sospecha de hipoganglionosis que debe ser confirmada con una biopsia de espesor total; de esta manera, evitaremos sobrediagnósticos. Una biopsia de pared total nos permite analizar el plexo mientérico y es esencial para el diagnóstico de hipoganglionosis. La histología típica incluye ganglios mientéricos pequeños y distantes, actividad enzimática de acetilcolinesterasa disminuida o ausente en la mucosa e hipertrofia de la muscular de la mucosa y de la muscular propia (Figura 5) (29).

Meier-Ruge y cols realizaron un estudio morfométrico en intestinos resecados de pacientes con hipoganglionosis y encontraron una disminución dramática en la densidad y en el número de células ganglionares por ganglio en el plexo mientérico en 7 niños con hipoganglionosis (37). Además de las alteraciones histológicas ya descritas, se ha encontrado una disminución marcada de las células intersticiales de Cajal a nivel muscular e intermuscular en hipoganglionosis, lo que podría alterar aún más la motilidad intestinal (38).

Una vez confirmado el diagnóstico de hipoganglionosis, se debe realizar un mapeo intestinal con biopsias seromusculares seriadas para definir la altura del defecto. Con ello se puede planificar la cirugía que, al igual que en el Hirschsprung, involucra la resección intestinal del segmento afectado y el descenso de intestino sano.

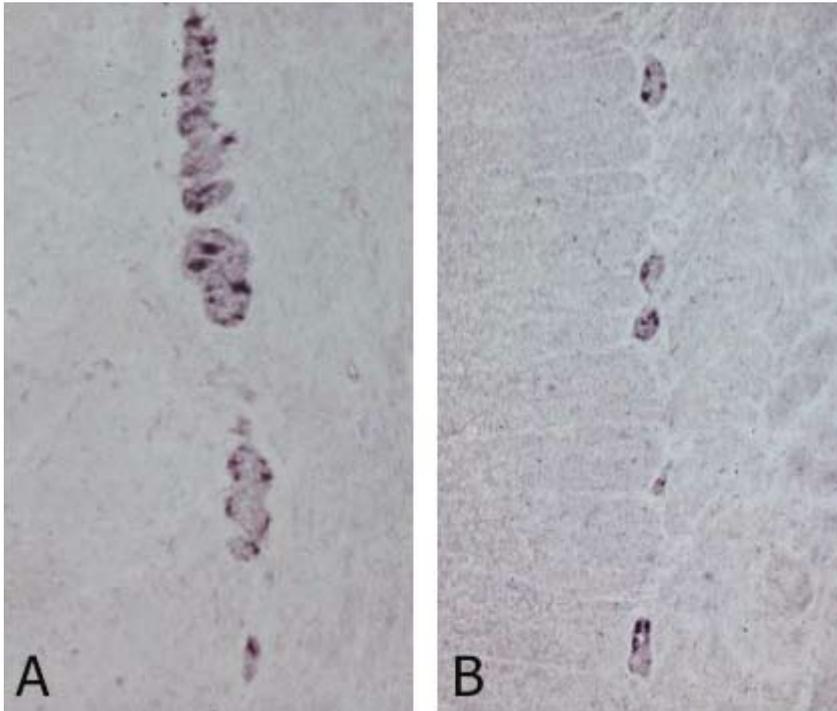


Figura 5. A: Biopsia intestinal de pared muscular normal. Nótese el plexo mientérico importante. B: Biopsia intestinal de pared muscular con hipoganglionosis. Llama la atención la hipoplasia del plexo mientérico. Ambas muestras están teñidas con deshidrogenasa succínica (100x).

### GANGLIONEUMATOSIS INTESTINAL

La ganglioneuromatosis intestinal es una disganglionosis intestinal muy infrecuente y a la vez muy importante porque se asocia a neoplasias endocrinas múltiples tipo 2B (NEM 2B). Clínicamente los pacientes se pueden presentar con constipación severa y obstrucción intestinal indistinguibles de una enfermedad de Hirschsprung o bien alternarse con períodos de diarrea. Desde el punto de vista histológico se encuentran proliferaciones masivas de tejido neural, con enormes ganglios nerviosos y troncos nerviosos gigantes asociados que constituyen los ganglioneuromas (Figura 6). Estos ganglioneuromas son característicamente transmurales y se encuentran a lo largo de todo el tubo digestivo.

Un diagnóstico histológico de ganglioneuromatosis intestinal debiera alertar a patólogos y clínicos ya que una NEM 2B es una condición grave que se asocia en un 100% de los casos a carcinoma medular del tiroides que aparece en la primera década de la vida (39-41). El carcinoma medular del tiroides es la principal causa de muerte en estos pacientes si no reciben una tiroidectomía profiláctica. Éste es un tumor muy agresivo que se cura solamente con cirugía ya que responde pobremente a la radio y quimioterapia. Además, las NEM 2B se asocian en un 50% de los casos a feocromocitoma. Otros estigmas externos de estos pacientes son la facies marfanoide, los "blueberry lips" o labios de arándano y la macroglosia, que se deben a los ganglioneuromas (39-41).

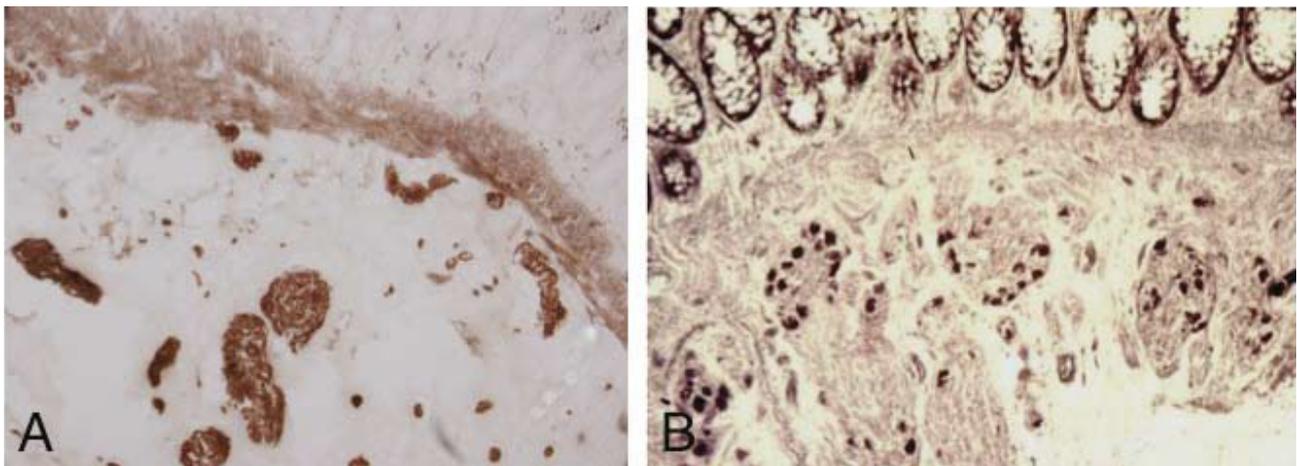


Figura 6. Ganglioneuromatosis intestinal A: Gruesos troncos nerviosos en la submucosa. Acetilcolinesterasa (100x). B: Ganglios submucosos gigantes con células maduras. Deshidrogenasa succínica (100x).

Las NEM 2B son desórdenes que se transmiten de manera autosómica dominante, aunque la mitad de los pacientes se presentan con una mutación de novo ya que pocos sobreviven hasta alcanzar la edad reproductiva. La anomalía molecular se encuentra en el proto-oncogen RET, que codifica un receptor tirosin kinasa que se expresa particularmente en las células derivadas de la cresta neural, incluyendo el sistema nervioso entérico, médula adrenal y células C de tiroides. De los pacientes con NEM 2B, el 95% tienen una mutación específica en el exon 16 del gen RET, en el codón 918 (M918T) y menos del 4% tienen una mutación en el codón 883 (A883F) (39).

A todo niño con un diagnóstico de ganglioneuromatosis intestinal se le debe realizar un análisis molecular de la mutación del gen RET para confirmar o excluir M918T o A883F. Estas mutaciones son las responsables de más del 97% de los casos de NEM 2B. Si la mutación del gen RET se confirma, está indicado realizar una tiroidectomía profiláctica precoz incluso si los exámenes imaginológicos del tiroides son normales, porque se han

encontrado focos microscópicos de carcinoma medular del tiroides que no se detectan con los exámenes habituales. Además estos pacientes deben tener un seguimiento de sus glándulas suprarrenales con ecotomografías seriadas y catecolaminas urinarias. Desde el punto de vista gastrointestinal se debe realizar un manejo conservador sintomático. Las resecciones intestinales no se recomiendan debido a que los ganglioneuromas se encuentran a todo lo largo del tubo digestivo (39-41).

## CONCLUSIONES

La constipación crónica es un problema muy frecuente en la infancia. Sin embargo, sólo en un pequeño porcentaje de los casos logramos saber con exactitud dónde radica el problema y por lo tanto, cómo tratarlo. Las disganglionesis intestinales son enfermedades en las cuales se producen alteraciones de los plexos intramurales del intestino generando constipación y síntomas suboclusivos y que se pueden diagnosticar utilizando tinciones específicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Masi P, Miele E, Staiano A: Pediatric anorectal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 709-730.
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al: Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-1537.
- Hutson JM, Chase JM, Clarke MCC, King SK, Sutcliffe J, Gibb S et al: Slow-transit constipation in children: our experience. *Pediatr Surg Int* 2009; 25:403-406.
- Gershon MD: Functional Anatomy of the Enteric Nervous System. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 21-40.
- Puri P and Rolle U: Development of the Enteric Nervous System. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 13-17.
- Montedónico S, Sri Paran T, Pirker M, Rolle U and Puri P: Developmental changes in submucosal plexus of the porcine distal colon. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1029-1035.
- Wakely PE Jr, McAdams AJ: Acetylcholinesterase histochemistry and the diagnosis of Hirschsprung's disease: a 31/2 year experience. *Pediatr Pathol* 1984; 2: 35-46.
- Meier-Ruge W, Bielser W Jr, Wiederhold KH, Meyenhofer M. Incubation media for routine laboratory work in enzyme histotopochemistry. *Beitr Pathol* 1971; 144: 409-431.
- Montedónico S, Piaseczna Piotrowska A, Rolle U and Puri P: Histochemical staining of rectal suction biopsies as the first investigation in patients with chronic constipation. *Pediatr Surg Int* 2008; 24: 785-792.
- Puri P, Montedónico S: Hirschsprung's disease: Clinical Features. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 107-113.
- Suita S, Taguchi T, Ieiri S, Nakatsuji T: Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 197-201.
- Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A: A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Med Genet* 1990; 46: 568-580.
- Singh SJ, Croaker GD, Manglick P, Wong CL et al: Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 247-250.
- Clark DA: Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 1977; 60: 457-459.
- Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg* 2004; 41: 942-988.
- Reid JR, Buonomo C, Moreira C, Kozakevich H, Nurko SJ: The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 681-684.
- Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC: How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung disease? *Am J Dis Child* 1986; 140: 881-884.
- Jamieson DH, Dundas SE, Belushi SA, Cooper M, Blair GK: Does the transition zone reliably delineate aganglionic bowel in Hirschsprung's disease? *Pediatr Radiol* 2004; 34: 811-815.
- Proctor ML, Traubici J, Langer JC, Gibbs DL, Ein SH, Daneman A et al: Correlation between radiographic transition zone and level of aganglionosis in Hirschsprung's disease: Implication for surgical approach. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 775-778.
- Menezes M, Pini Prato A, Jasonni V, Puri P: Long-term clinical outcome in patients with total colonic aganglionosis: a 31-year review. *J Pediatr Surg* 2008; 43:1696-1699.
- Holschneider AM, Steinwegs I: Functional Diagnosis. In: Holschneider AM and Puri P: *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. Third Edition, Heidelberg. Springer, 2008: 153-180.

22. Meunier P, Marechal JM, Mollard P: Accuracy of the manometric diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 411-482.
23. Schofield DE, Devine W, Yunis EJ: Acetylcholinesterase-stained suction rectal biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 221-228.
24. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD: Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1017-1021.
25. De la Torre L, Ortega JA: Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1283-1286.
26. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R et al: Neuronal Intestinal Dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 253-259.
27. Schulten D, Holschneider A, Meier-Ruge W: Proximal segment histology of resected bowel in Hirschsprung's disease predicts postoperative bowel functions. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: 378-381.
28. Meier-Ruge W: Ueber ein Erkrankungsbild des Kolon mit Hirschsprung Symptomatik. *Ver deutsch Ges Pathol* 1971; 55: 506-510.
29. Puri P, Rolle U: Variant Hirschsprung's disease. *Sem Pediatr Surg* 2004; 13: 293-299.
30. Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebler T, Briner J, Meier-Ruge W, Müntefering H et al: Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children: a prospective multicentre study on interobserver variation and clinical outcome. *Gut* 1999; 44: 853-861.
31. Meier-Ruge WA, Ammann K, Bruder E, Holschneider AM, Schärli AF, Schmittbecher PP et al: Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg*. 2004;14:384-91.
32. Coerdts W, Michel JS, Rippin G, Kletzki S, Gerein V, Müntefering H et al: Quantitative morphometric analysis of the submucous plexus in age-related control groups. *Virchows Arch*. 2004; 444:239-246.
33. Hatano A, Aoki T, Dezawa M et al: A novel pathogenesis of megacolon in Ncx/Hox11L1 deficient mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 795-801.
34. Von Boyen GBT, Krammer HJ, Suss A: Abnormalities of the enteric nervous system in heterozygous endothelin B receptor deficient (spotting lethal) rats resembling intestinal neuronal dysplasia. *Gut* 2002; 51: 414-419.
35. Montedónico S, Acevedo S, Fadda B: Clinical Aspects of Intestinal Neuronal Dysplasia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1772-1774.
36. Gillick J, Tazawa H, Puri P: Intestinal neuronal dysplasia: results of treatment in 33 patients. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 777-779.
37. Meier-Ruge W, Brunner LA, Engert J, Heminghaus M, Holschneider AM, Jordan P et al: A Correlative Morphometric and Clinical Investigation of Hypoganglionosis of the Colon in Children. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 67-74.
38. Rolle U, Yoneda A, Solari V, Puri P: Abnormalities of c-kit positive cellular network in isolated hypoganglionosis. *J Pediatr Surg* 2002; 37:709-714.
39. Smith VV, Eng C, Milla PJ: Intestinal Ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut* 1999; 45: 143-146.
40. Torre M, Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Aicardi M, Gambini C et al: Diagnostic and therapeutic approach to multiple endocrine neoplasia type 2B in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 378-383.
41. Unruh A, Fitze G, Jänig U, Bielack S, Lochbühler H and Coerdts W: Medullary thyroid carcinoma in a 2 month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1623-1626.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.